

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-58894

(43) 公開日 平成5年(1993)3月9日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K	31/425	A D U	7252-4C	
	31/05		8413-4C	
	31/08		8413-4C	
	31/085		8413-4C	
			7729-4C	
			C 0 7 D 307/32	G
審査請求 未請求 請求項の数11(全 26 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号	特願平3-215448	(71) 出願人	000000941 鐘淵化学工業株式会社 大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号
(22) 出願日	平成3年(1991)8月27日	(72) 発明者	作田 正義 大阪府豊中市本町八丁目4-3
		(72) 発明者	米田 俊之 アメリカ合衆国、78230 テキサス州、サンアントニオ、ハンターズ サウンド 3530
		(72) 発明者	西村 理行 大阪府豊中市上新田2-19-10-105
		(72) 発明者	白石 忠義 兵庫県高砂市西畑三丁目8-14
		(74) 代理人	弁理士 朝日奈 宗太 (外1名)

(54) 【発明の名称】 抗腫瘍剤

(57) 【要約】

【目的】 毒性の低い、強力な抗腫瘍剤を提供する。

【構成】 チロシンキナーゼ活性を示す3,5-ジイソプロピルベンジリデン複素環式化合物、4-チアゾリノン誘導体、3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシスチレン誘導体、3,5-ジターシャリーブチル-4-ヒドロキシスチレン誘導体、 $\alpha$ -シアノアクリル酸アミド誘導体、 $\alpha$ -ベンジリデン- $\gamma$ -ブチロラクトンまたは $\gamma$ -ブチロラクトム誘導体、スチレン誘導体、4-アルコキシスチレン誘導体、3-フェニルチオメチルスチレン誘導体、トリベンジルアミン誘導体、 $\alpha$ -シアノケイ皮酸アミド誘導体またはこれらの造塩可能なものの塩を有効成分とする抗腫瘍剤である。

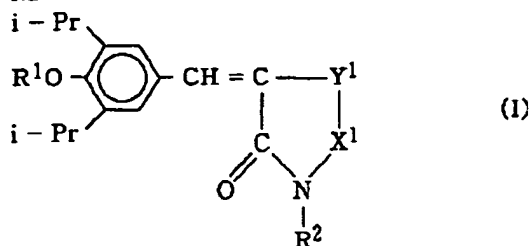
1

2

【特許請求の範囲】

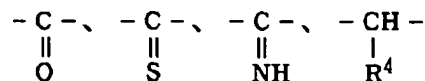
【請求項1】 一般式(I)：

【化1】



\* (式中、R<sup>1</sup> は水素原子またはベンジル基、R<sup>2</sup> は水素原子、COR<sup>3</sup> (R<sup>3</sup> は水素原子またはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキル基を表わす) で示されるアシル基またはフェニル基、X<sup>1</sup> は

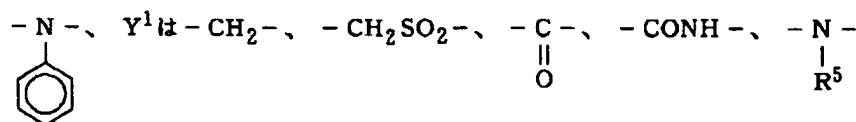
【化2】



(R<sup>4</sup> は水素原子またはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキル基を表わす) または

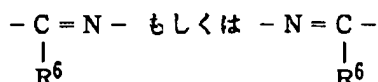
10 す) または

\* 【化3】



(R<sup>5</sup> は水素原子またはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキル基を表わす)、-NHCO-、酸素原子または硫黄原子、またはX<sup>1</sup>-Y<sup>1</sup>は

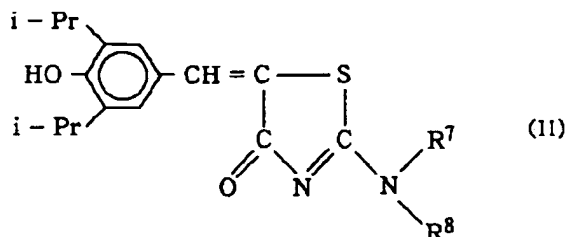
【化4】



(R<sup>6</sup> は水素原子、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキル基、モルホリノ基またはフェニル基を表わす)、

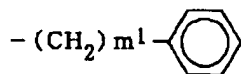
【化5】

※



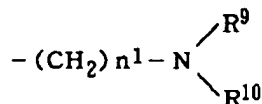
(式中、R<sup>7</sup> は水素原子、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキル基または

【化7】



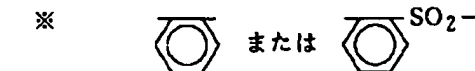
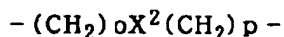
(m<sup>1</sup> は1～3の整数を表わす)、R<sup>8</sup> は

【化8】



(n<sup>1</sup> は1～4の整数、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>は同一または相異なり、水素原子またはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキル基を表わす)、またはR<sup>7</sup>とR<sup>8</sup>は互いに結合して

【化9】



を表わし、i-Prはイソプロピル基を表わす) で示される3,5-ジイソプロピルベンジリデン複素環式化合物またはその造塩可能なものの塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

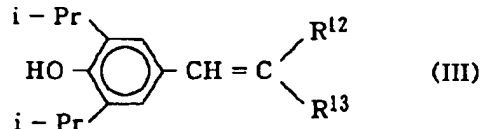
【請求項2】 一般式(II)：

【化6】

(o、pは同一または相異なり1～4の整数、X<sup>2</sup>は酸素原子またはN-R<sup>11</sup> (R<sup>11</sup>は水素原子またはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキル基を表わす)を表わす)、i-Prはイソプロピル基を表わす) で示される4-チアゾリノン誘導体またはその造塩可能なものの塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

【請求項3】 一般式(III)：

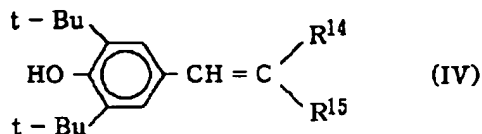
40 【化10】



(式中、R<sup>12</sup>は水素原子、シアノ基またはアミド、R<sup>13</sup>はアミドまたはCONHCONH<sub>2</sub>、i-Prはイソプロピル基を表わす) で示される3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシシチレン誘導体またはその造塩可能なものの塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

【請求項4】 一般式 (IV) :

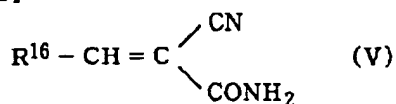
【化11】



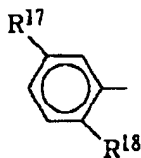
(式中、 $\text{R}^{14}$ はカルボキシ基またはカルバモイル基、 $\text{R}^{15}$ は $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ のアルキル基、シアノ基またはヒドロキシエチル基、 $\text{t-Bu}$ はターシャルブチル基を表わす)で示される3,5-ジターシャルブチル-4-ヒドロキシスチレン誘導体またはその造塩可能なものの塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

【請求項5】 一般式 (V) :

【化12】

(式中、 $\text{R}^{16}$ は式:

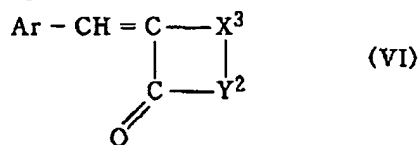
【化13】



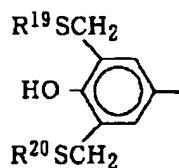
( $\text{R}^{17}$ 、 $\text{R}^{18}$ は共に $\text{OH}$ であるかまたは $\text{R}^{17}$ 、 $\text{R}^{18}$ の少なくとも一方がフェノキシ基を表わす)で示される置換フェニル基またはフェロセニル基を表わす)で示される $\alpha$ -シアノアクリル酸アミド誘導体またはその造塩可能なものの塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

【請求項6】 一般式 (VI) :

【化14】

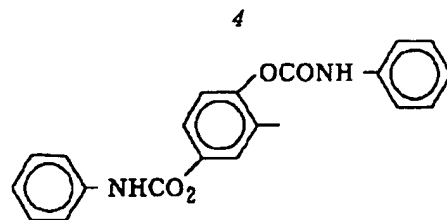
(式中、 $\text{Ar}$ は

【化15】



( $\text{R}^{19}$ 、 $\text{R}^{20}$ は同一または相異なり、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ のアルキル基を表わす)または

【化16】



で示される置換フェニル基、 $\text{X}^3$ は $-(\text{CH}_2)_n-$ または

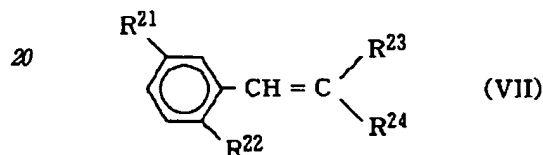
【化17】



$\text{Y}^2$ は酸素原子または $\text{NH}$ を表わす)で示される $\alpha$ -ベンジリデン- $\gamma$ -ブチロラクトンまたは $\gamma$ -ブチロラクタム誘導体またはその造塩可能なものの塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

【請求項7】 一般式 (VII) :

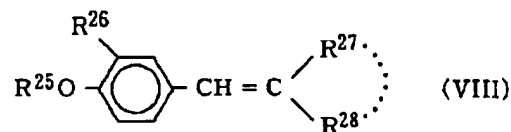
【化18】



(式中、 $\text{R}^{21}$ 、 $\text{R}^{22}$ は同一または相異なり、水素原子、水酸基もしくは $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ のアルコキシ基であるかまたは $\text{R}^{21}$ がフェノキシ基、 $\text{R}^{22}$ が水素原子を表わし、 $\text{R}^{23}$ はニトロ基、 $\text{R}^{24}$ は水素原子、または $\text{R}^{23}$ と $\text{R}^{24}$ は結合して $-\text{COOCH}_2\text{CH}_2-$ または $-\text{CONHCONH}-$ を表わす)で示されるスチレン誘導体またはその造塩可能なものの塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

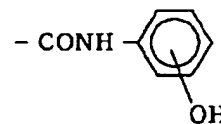
【請求項8】 一般式 (VIII) :

【化19】



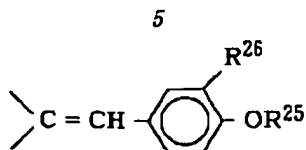
(式中、 $\text{R}^{26}$ は $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ のアルキル基、 $\text{R}^{27}$ は $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ のアルキル基または $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ のアルコキシ基、 $\text{R}^{28}$ は

【化20】

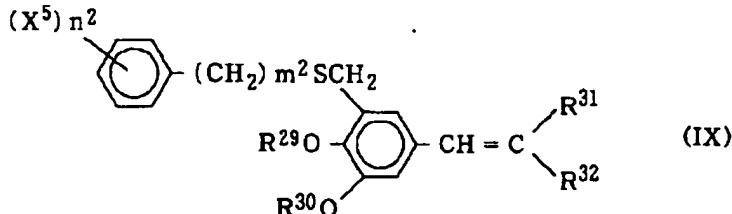


で示されるアリールカルバモイル基、 $\text{R}^{28}$ は水素原子、または $\text{R}^{27}$ と $\text{R}^{28}$ は互いに結合して $-\text{COX}^4\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ( $\text{X}^4$ は $\text{NH}$ または

【化21】



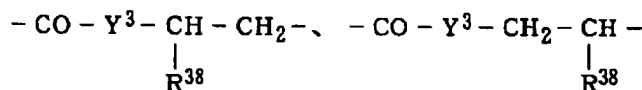
(R<sup>25</sup>、R<sup>26</sup>は前記と同じ)で示される4-アルコキ\*



(式中、X<sup>5</sup>は水素原子、R<sup>33</sup>O (R<sup>33</sup>はC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキル基を表わす)で示されるアルコキシ基、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキル基、ニトロ基、アミノ基、水酸基、ハロゲンまたはCOOR<sup>34</sup> (R<sup>34</sup>はC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキル基を表わす)で示されるアルコシカルボニル基、R<sup>29</sup>は水素原子、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキル基またはR<sup>35</sup>CO (R<sup>35</sup>はフェニル基またはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキル基を表わす

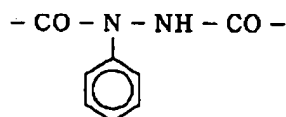
※)で示されるアシル基、R<sup>30</sup>は水素原子またはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキル基、R<sup>31</sup>はCOOR<sup>36</sup> (R<sup>36</sup>は水素原子またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>のアルキル基を表わす)またはアミド、R<sup>32</sup>はシアノ基またはR<sup>37</sup>SO<sub>2</sub> (R<sup>37</sup>はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>のアルキル基を表わす)で示されるアルキルスルフォニル基、またはR<sup>31</sup>とR<sup>32</sup>は互いに結合して

【化23】



(R<sup>38</sup>は水素原子またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>のアルキル基、Y<sup>3</sup>は酸素原子またはNHを表わす)または

【化24】



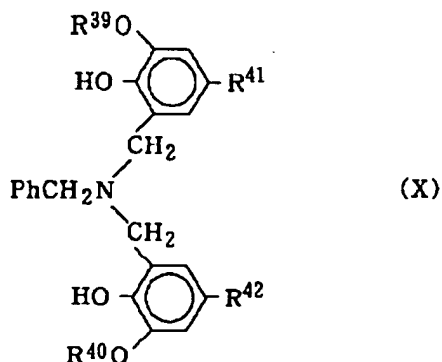
(式中、R<sup>39</sup>、R<sup>40</sup>は同一または相異なり、水素原子またはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキル基、R<sup>41</sup>、R<sup>42</sup>は同一または相異なり、

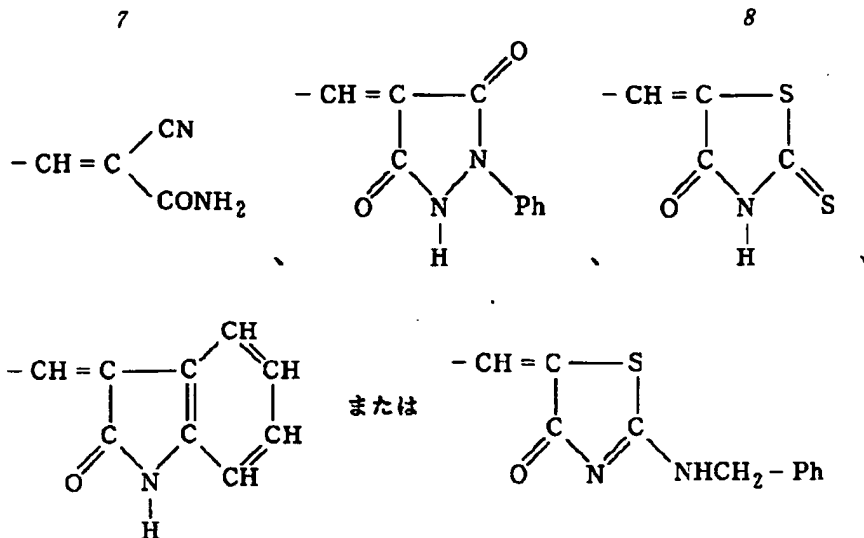
【化26】

を表わし、n<sup>2</sup>はX<sup>5</sup>がハロゲンのとき1～5の整数、それ以外のばあいはいは0または1、m<sup>2</sup>は0～3の整数を表わす)で示される3-フェニルチオメチルスチレン誘導体またはその造塩可能なものの塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

【請求項10】 一般式(X)：

【化25】

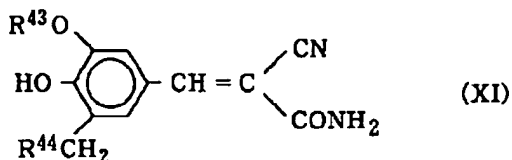




、Phはフェニル基を表わす)で示されるトリベンジルアミン誘導体またはその造塩可能なものの塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

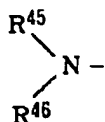
【請求項11】 一般式 (XI) :

【化27】



(式中、 $R^{43}$ は水素原子または $C_1 \sim C_3$ のアルキル基、 $R^{44}$ は

【化28】



( $R^{45}$ は水素原子、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル基、フェニル基またはベンジル基、 $R^{46}$ はフェニル基またはベンジル基を表わす)で示されるアミノ基またはフェノキシ基を表わす)で示される $\alpha$ -シアノケイ皮酸アミド誘導体またはその造塩可能なものの塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は毒性の低い新しい抗腫瘍剤に関する。

【0002】

【従来の技術】本発明の抗腫瘍剤に用いる化合物は、特開昭62-29570、特開昭62-29579、特開昭62-39522、特開昭62-39523、特開昭62-39558、特開昭62-39564、特開昭62-42923、特開昭62-42925、特開昭62-111962、特開昭63-141955、特開昭63-222153に記載され公知である。しかしながらこれらの化合物は、その薬理作用につい

て、すぐれた抗アレルギー作用およびチロシンキナーゼ阻害作用を有することが知られているのみである。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】現在使用されている抗腫瘍剤の多くは、癌細胞を攻撃して一応の抗腫瘍効果を発揮するが、正常な細胞にも毒性を示し、患者の体力を消耗させるという問題があるため、長期にわたって使用することは困難であり、腫瘍の完全治癒をもたらさねばあいが多い。したがって、こんにち、正常細胞に毒性を示さずに抗腫瘍効果を発揮する新しい抗腫瘍剤の開発が待たれている。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは従来より癌細胞の生理とチロシンキナーゼの機能に興味を持ち、各種チロシンキナーゼ阻害剤を合成し、その生理活性について研究を進めてきた結果、下記一般式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X) および (XI) で示されるチロシンキナーゼ阻害活性を示す化合物が癌細胞の増殖を強く抑制する一方で、これらと構造類似でありながらもチロシンキナーゼ阻害活性を示さない化合物は癌細胞の増殖を抑制しないという現象を見いだした。この知見をもとにさらに研究を進め、下記一般式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X) および (XI) で示される化合物が抗腫瘍活性を有し、かつ毒性がきわめて低いことを見だし本発明を完成した。

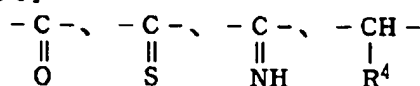
【0005】すなわち本発明は、一般式 (I) :

【0006】

【化29】



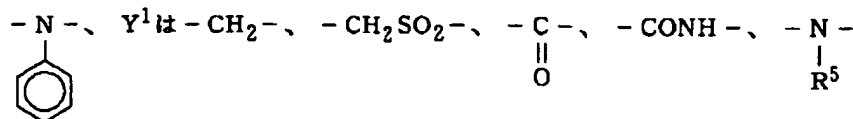
10  
またはフェニル基、 $X^1$  は  
【0008】  
【化30】



【0009】(R<sup>4</sup> は水素原子またはC<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> のアルキル基を表わす) または

【0010】

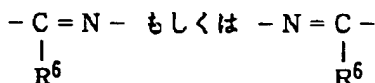
【化3 1】



【0011】(R<sup>5</sup> は水素原子またはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキル基を表わす)、-NHCO-、酸素原子または硫黄原子またはX<sup>1</sup>-Y<sup>1</sup>は

**【0 0 1 2】**

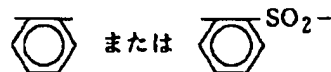
【化3 2】



【0013】(R<sup>6</sup> は水素原子、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> のアルキル基、モルホリノ基またはフェニル基を表わす)、

※ 【0014】

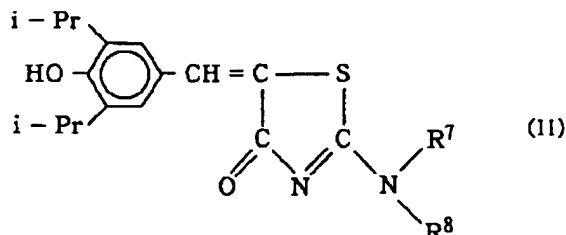
【化 3 3】



【0015】1-Prはイソプロピル基を表わす)で示される3、5-ジイソプロピルベンジリデン複素環式化合物、一般式(II)：

【0016】

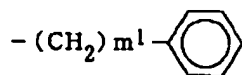
【化34】



【0017】（式中、R<sup>1</sup> は水素原子、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> のアルキル基または

**【0018】**

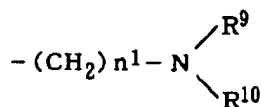
【化35】



【0019】 ( $m^1$  は1~3の整数を表わす)、 $R^8$  は

【0020】

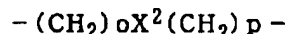
【化36】



【0021】 ( $n^1$  は1~4の整数、 $R^9$ 、 $R^{10}$ は同一または相異なり、水素原子または $C_1 \sim C_3$ のアルキル基を表わす)、または $R^7$ と $R^8$ は互いに結合して

**【0022】**

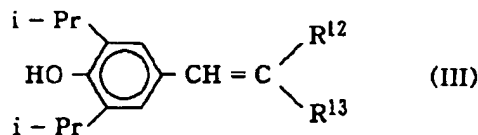
【化 3 7】



【0023】(o、pは同一または相異なり、1～4の整数、X<sup>2</sup>は酸素原子またはN-R<sup>11</sup>(R<sup>11</sup>は水素原子またはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキル基を表わす)を表わす)、i-Prはイソプロピル基を表わす)で示される4-チアゾリノン誘導体、一般式(III)：

【0024】

【化38】



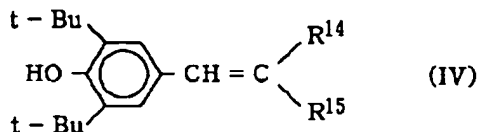
【0025】(式中、 $R^{12}$ は水素原子、シアノ基またはアミド、 $R^{13}$ はアミドまたは $CONHCONH_2$ 、 $1-Pr$ はイソプロピル基を表わす)で示される3,5-ジイソ

11

プロピル-4- ヒドロキシステレン誘導体、一般式 (I) V) :

【0026】

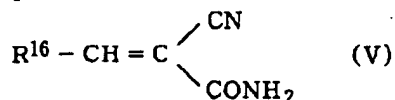
【化39】



【0027】 (式中、R<sup>14</sup>はカルボキシル基またはカルバモイル基、R<sup>15</sup>はC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> のアルキル基、シアノ基またはヒドロキシエチル基、t-Buはターシャルブチル基を表わす) で示される3,5-ジターシャリーブチル-4-ヒドロキシステレン誘導体、一般式 (V) :

【0028】

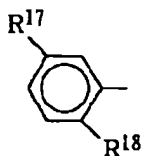
【化40】



【0029】 (式中、R<sup>16</sup>は式:

【0030】

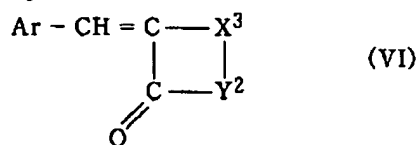
【化41】



【0031】 (R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>は共にOHであるかまたはR<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>の少なくとも一方がフェノキシ基を表わす) で示される置換フェニル基またはフェロセニル基を表わす) で示されるα-シアノアクリル酸アミド誘導体、一般式 (VI) :

【0032】

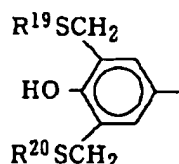
【化42】



【0033】 (式中、Arは

【0034】

【化43】

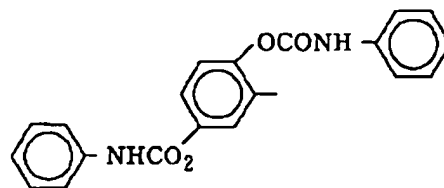


12

【0035】 (R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>は同一または相異なり、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> のアルキル基を表わす) または

【0036】

【化44】



【0037】 で示される置換フェニル基、X<sup>3</sup> は- (C H<sub>2</sub>) : -または

【0038】

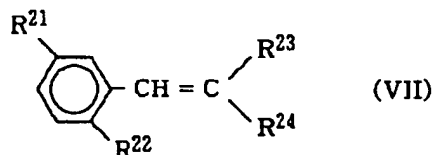
【化45】



【0039】 Y<sup>2</sup> は酸素原子またはNHを表わす) で示されるα-ベンジリデン-γ-ブチロラクトンまたはγ-ブチロラクトム誘導体、一般式 (VII) :

【0040】

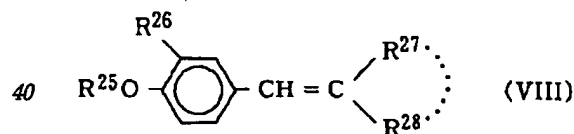
【化46】



【0041】 (式中、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>は同一または相異なり、水素原子、水酸基もしくはC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> のアルコキシ基であるかまたはR<sup>21</sup>がフェノキシ基、R<sup>22</sup>が水素原子を表わし、R<sup>23</sup>はニトロ基、R<sup>24</sup>は水素原子、またはR<sup>23</sup>とR<sup>24</sup>は結合して-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-または-CONHCONH-を表わす) で示されるスチレン誘導体、一般式 (VIII) :

【0042】

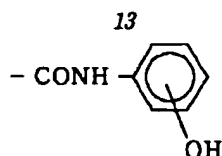
【化47】



【0043】 (式中、R<sup>25</sup>はC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> のアルキル基、R<sup>26</sup>はC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> のアルキル基またはC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> のアルコキシ基、R<sup>27</sup>は

【0044】

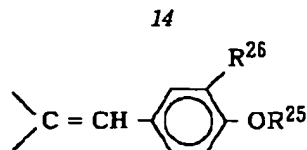
【化48】



【0045】で示されるアリールカルバモイル基、 $R^{28}$ は水素原子、または $R^{27}$ と $R^{28}$ は互いに結合して $-COX^4CH_2CH_2-$  ( $X^4$ はNHまたは

【0046】

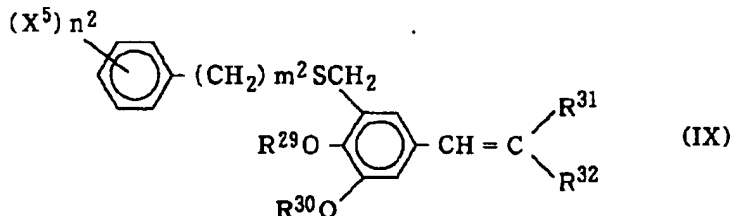
【化49】



【0047】 ( $R^{25}$ 、 $R^{26}$ は前記と同じ) で示される4-アルコキシスチレン誘導体、一般式 (IX) :

【0048】

【化50】

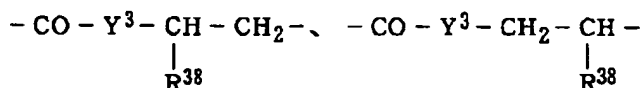


【0049】 (式中、 $X^5$ は水素原子、 $R^{29}O$  ( $R^{29}$ は $C_1 \sim C_3$ のアルキル基を表わす) で示されるアルコキシ基、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル基、ニトロ基、アミノ基、水酸基、ハロゲンまたは $COOR^{34}$  ( $R^{34}$ は $C_1 \sim C_3$ のアルキル基を表わす) で示されるアルコキシカルボニル基、 $R^{29}$ は水素原子、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル基または $R^{35}CO$  ( $R^{35}$ はフェニル基または $C_1 \sim C_3$ のアルキル基を表わす) で示されるアシル基、 $R^{30}$ は水素原子ま

※たは $C_1 \sim C_3$ のアルキル基、 $R^{31}$ は $COOR^{36}$  ( $R^{36}$ は水素原子または $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を表わす) またはアミド、 $R^{32}$ はシアノ基または $R^{37}SO_2$  ( $R^{37}$ は $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を表わす) で示されるアルキルスルフォニル基、または $R^{31}$ と $R^{32}$ は互いに結合して

【0050】

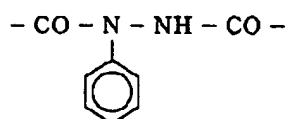
【化51】



【0051】 ( $R^{38}$ は水素原子または $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、 $Y^3$ は酸素原子またはNHを表わす) または

【0052】

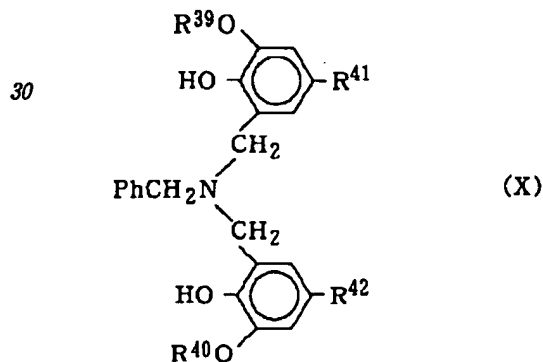
【化52】



【0053】  $n^2$ は $X^5$ がハロゲンのとき1~5の整数、それ以外のばあい0または1、 $m^2$ は0~3の整数を表わす) で示される3-フェニルチオメチルスチレン誘導体、一般式 (X) :

【0054】

【化53】



【0055】 (式中、 $R^{39}$ 、 $R^{40}$ は同一または相異なり、水素原子または $C_1 \sim C_3$ のアルキル基、 $R^{41}$ 、 $R^{42}$ は同一または相異なり、

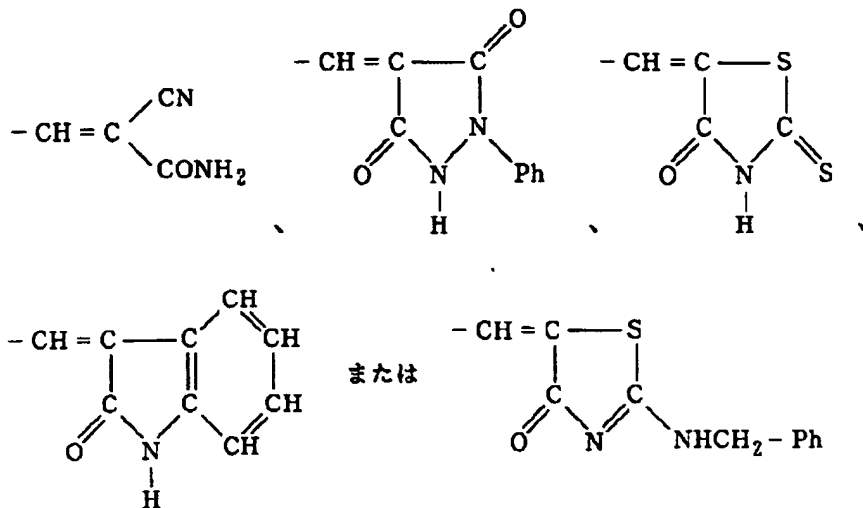
【0056】

【化54】



15

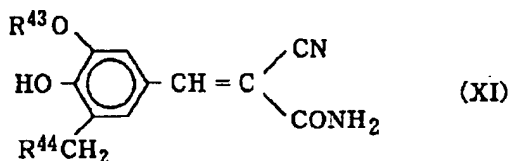
16



【0057】、Phはフェニル基を表わす)で示されるトリベンジルアミン誘導体および一般式(XI)：

【0058】

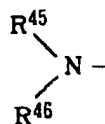
【化55】



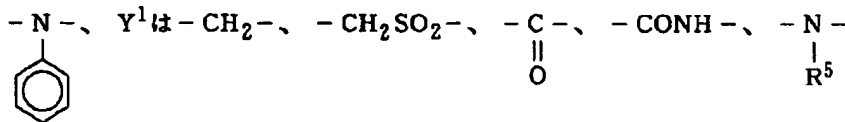
【0059】(式中、R<sup>43</sup>は水素原子またはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキル基、R<sup>44</sup>は

【0060】

【化56】

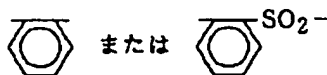
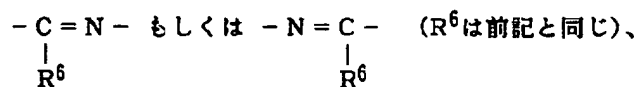


【0061】(R<sup>45</sup>は水素原子、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキル\*



【0066】、—NHCO—、酸素原子または硫黄原子、またはX<sup>1</sup>—Y<sup>1</sup>が

※ 【化59】



【0068】であるものが好ましい。

【0069】また、上記一般式(I)に包含される化合

\*基、フェニル基またはベンジル基、R<sup>46</sup>はフェニル基またはベンジル基を表わす)で示されるアミノ基またはフェノキシ基を表わす)で示されるα-シアノケイ皮酸アミド誘導体またはこれらの造塩可能なものの塩を含有する抗腫瘍剤に関する。

20

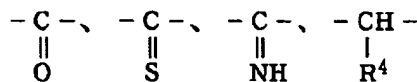
【0062】

【実施例】本発明の一般式(I)で示される3,5-ジイソプロピルベンジリデン複素環式化合物においては、R<sup>1</sup>が水素原子またはベンジル基、R<sup>2</sup>が水素原子またはC(OR<sup>3</sup>) (R<sup>3</sup>は前記と同じ)で示されるアシル基、X<sup>1</sup>が

【0063】

【化57】

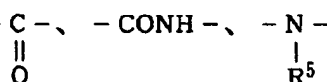
30



【0064】(R<sup>4</sup>は前記と同じ)または

【0065】

【化58】



※ 【0067】

※ 【化59】

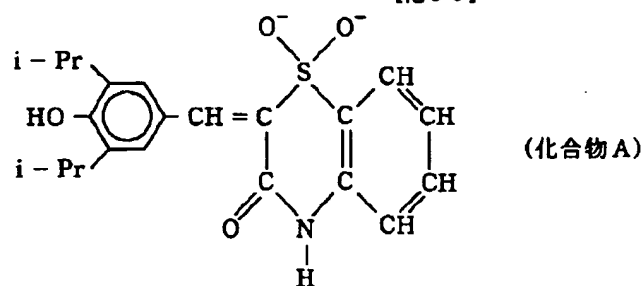
(R<sup>6</sup>は前記と同じ)、

物のうち、とくに好ましい化合物としては、2-(3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンジリデン)-1,4-ベン

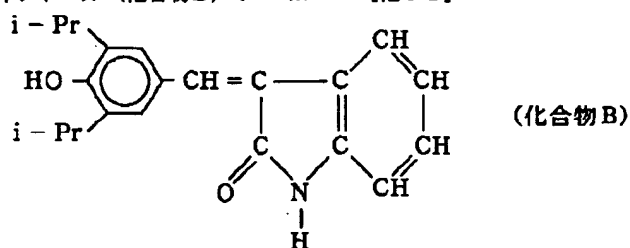
17

18

ゾチアジン-3- (4-ハイドロゲン) - オン-1,1- ジオキ  
 サイド (化合物A) : \* 【0070】  
 \* 【化60】



【0071】 3- (3,5-ジイソプロピル-4- ハイドロキシ  
 ベンジリデン) -2- オキシインドール (化合物B) : ※ 【0072】  
 ※ 【化61】



【0073】 などがあげられる。

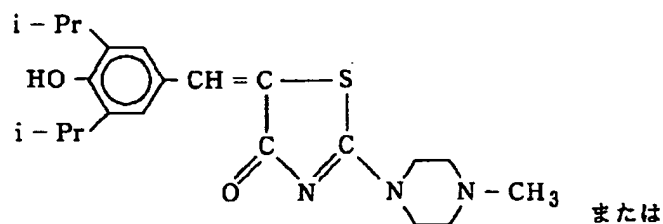
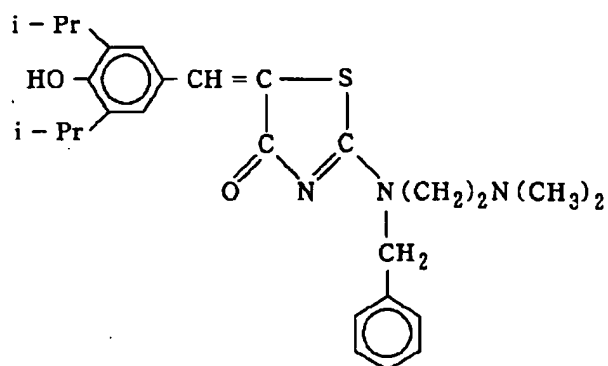
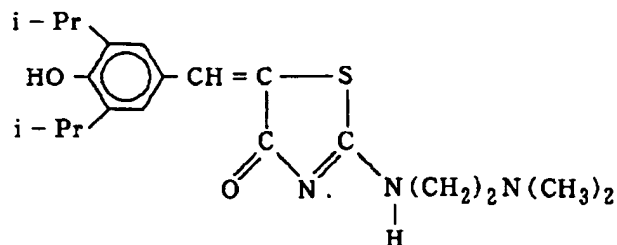
【0075】

【0074】 本発明の一般式 (II) で示される4-チアゾ  
 リノン誘導体においては、

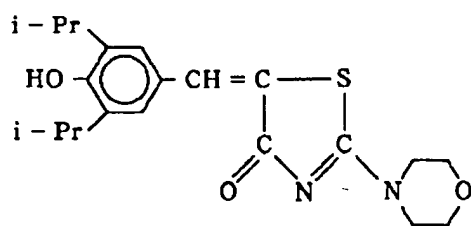
【化62】

19

20



または



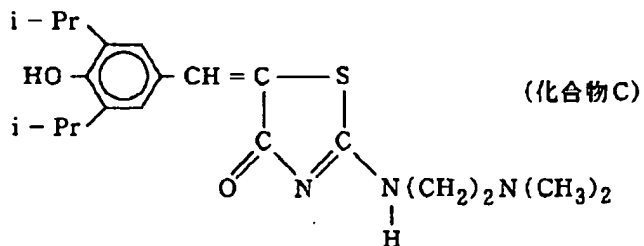
【0076】が好ましい。

【0077】上記一般式 (II) に包含される化合物のうち、とくに好ましい化合物としては、5-(3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンジリデン)-2-(N',N'-ジメチルエチルアミノ)-1,3-チアゾール-4-オン (化合物C) である。

\*ジメチルエチルアミノ-1,3-チアゾール-4-オン (化合物C) :

【0078】

【化63】



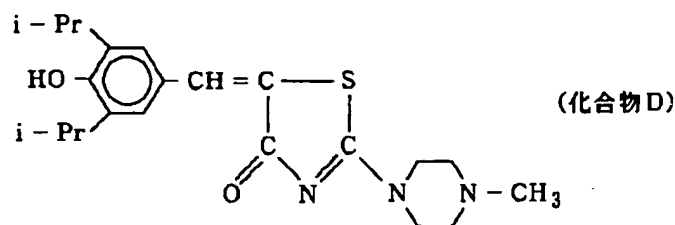
(化合物C)

【0079】5-(3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンジリデン)-2-(4-メチルピペラジニル)-1,3-チア

ゾール-4-オン (化合物D) :

【0080】

【化64】



【0081】などがあげられる。

\*ち、とくに好ましい化合物としては、 $\alpha$ -シアノ-3,5-

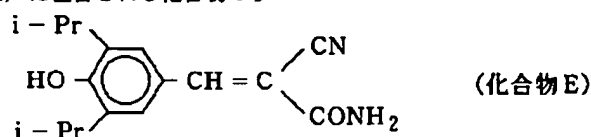
【0082】本発明の一般式(III)で示される3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシチレン誘導体においてはR<sup>13</sup>が水素原子またはシアノ基、R<sup>14</sup>がアミドまたは-C(=O)NHCONH<sub>2</sub>であるものが好ましい。

ジイソプロピル-4-ヒドロキシチレン誘導体(化合物E)：

【0084】

【化65】

【0083】上記一般式(III)に包含される化合物のうち



【0085】などがあげられる。

20※ち、とくに好ましい化合物としては、 $\alpha$ -シアノ-3,5-

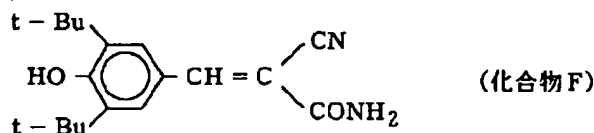
【0086】本発明の一般式(IV)で示される3,5-ジターシャリーブチル-4-ヒドロキシチレン誘導体においては、R<sup>14</sup>がカルバモイル基、R<sup>15</sup>がシアノ基またはヒドロキシエチル基であるものが好ましい。

ジターシャリーブチル-4-ヒドロキシチレン誘導体(化合物F)：

【0088】

【化66】

【0087】上記一般式(IV)に包含される化合物のうち

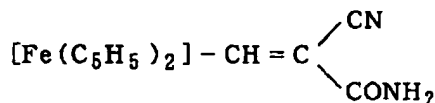
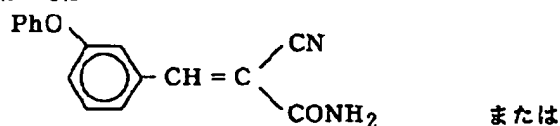


【0089】などがあげられる。

★【0091】

【0090】本発明の一般式(V)で示される $\alpha$ -シアノアクリル酸アミド誘導体においては

【化67】



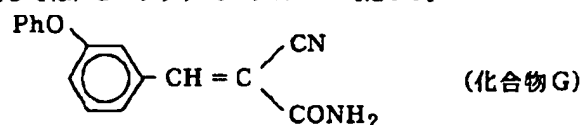
【0092】が好ましい。

☆エノキシチレン誘導体(化合物G)：

【0093】上記一般式(V)に包含される化合物のうち、とくに好ましい化合物としては、 $\alpha$ -シアノ-3-フェノキシチレン誘導体(化合物G)：

【0094】

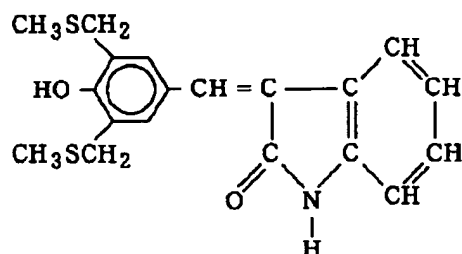
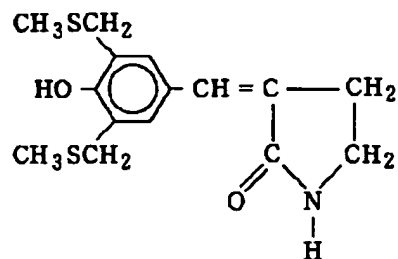
【化68】



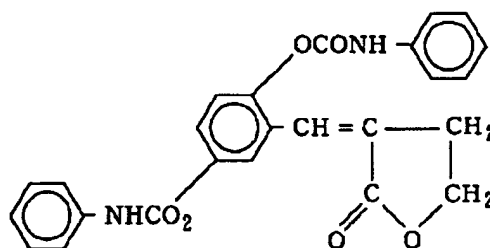
【0095】などがあげられる。

50 【0096】本発明の一般式(VI)で示される $\alpha$ -ベン

ジリデン-2- プチロラクトンまたは $\gamma$ - プチロラクトム \* 【0097】  
誘導体においては \* 【化69】



または



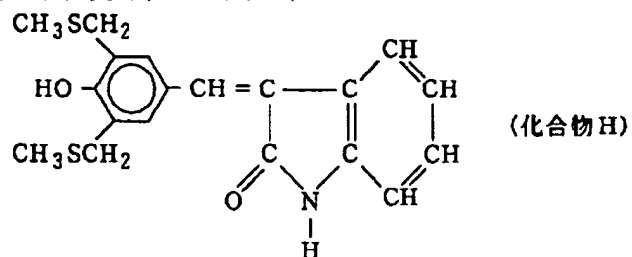
【0098】が好ましい。

※ンドール (化合物H) :

【0099】上記一般式 (VI) に包含される化合物のうち、とくに好ましい化合物としては、3-(3,5-ジメチルチオメチル-4- ヒドロキシベンジリデン) -2- オキシイ※

【0100】

【化70】

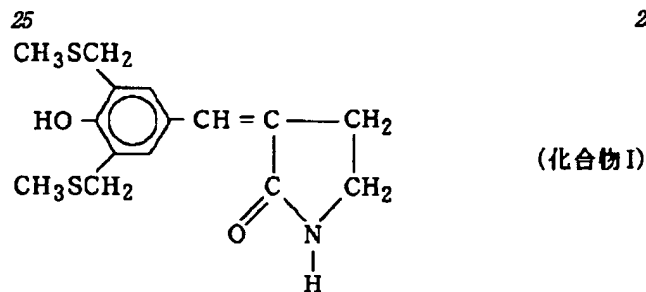


(化合物H)

【0101】3-(3,5-ジフェニルメチル-4- ヒドロキシベンジリデン) -2- オキシインドール (化合物I) :

【0102】

【化71】



【0103】3-(3,5-ジメチルチオメチル-4-ヒドロキシベンジリデン)-2-ピロリジノンなどがあげられる。

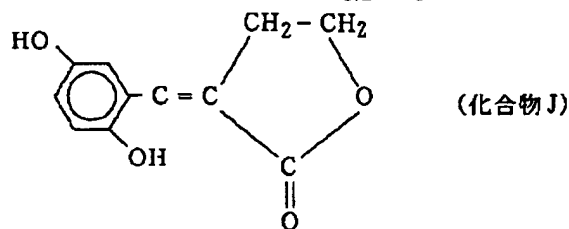
【0104】本発明の一般式(VII)で示されるスチレン誘導体においては $R^{21}$ 、 $R^{22}$ が同一または相異なる水酸基または $C_1 \sim C_3$ のアルコキシ基、 $R^{23}$ がニトロ基、 $R^{24}$ が水素原子または $R^{23}$ と $R^{24}$ が結合して $-COOC$   $H_2$   $CH_2$  - もしくは $-CONHCONH-$ であるもの\*

\*が好ましい。

【0105】上記一般式(VII)に包含される化合物のうち、とくに好ましい化合物としては、 $\alpha$ -(2,5-ジヒドロキシベンジリデン)- $\gamma$ -ブチロラクトン(化合物J)：

【0106】

【化72】

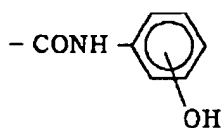


【0107】などがあげられる。

【0108】本発明の一般式(VIII)で示される4-アルコキシスチレン誘導体においては、 $R^{25}$ が $C_1 \sim C_3$ のアルキル基、 $R^{26}$ が $C_1 \sim C_3$ のアルキル基または $C_1 \sim C_3$ のアルコキシ基、 $R^{27}$ が

【0109】

【化73】

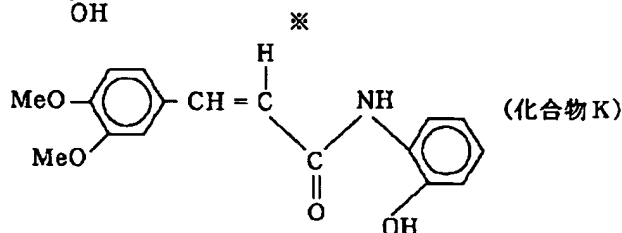


※【0110】で示されるアリルカルバモイル基、 $R^{28}$ が水素原子、または $R^{27}$ と $R^{28}$ が結合して $-COX^4$   $CH$   $CH_2$  - ( $X^4$ は前記と同じ)であるものが好ましい。

【0111】上記一般式(VIII)に包含される化合物のうち、とくに好ましい化合物としては、3,4-ジメトキシ-2-ヒドロキシケイ皮酸アニリド(化合物K)：

【0112】

【化74】



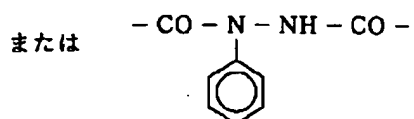
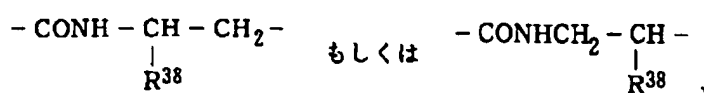
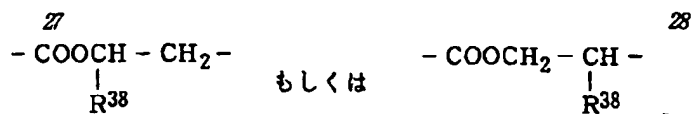
【0113】などがあげられる。

【0114】本発明の一般式(IX)で示される3-フェニルチオメチルスチレン誘導体においては、 $X^5$ が水素原子、ハロゲン、 $R^{29}O$  ( $R^{29}$ は前記と同じ)または $C_1 \sim C_5$ のアルキル基、 $R^{29}$ が水素原子、 $R^{30}$ が水素原子または $C_1 \sim C_5$ のアルキル基、 $R^{31}$ が $COOR^{36}$  ( $R$

40  $R^{36}$ は前記と同じ)またはアミド、 $R^{32}$ がシアノ基または $R^{37}SO_2$  ( $R^{37}$ は前記と同じ)であるかまたは $R^{31}$ と $R^{32}$ が互いに結合して

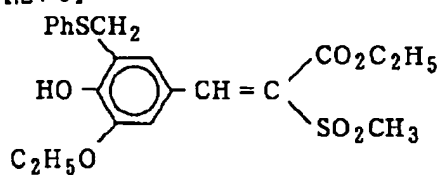
【0115】

【化75】

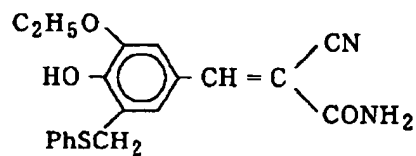


【0116】であるものが好ましく、具体的には  
 【0117】  
 【化76】

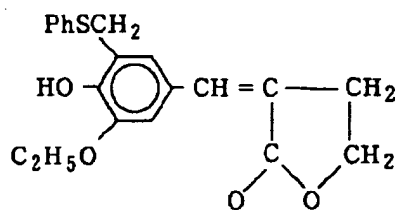
【0118】  
 【化77】



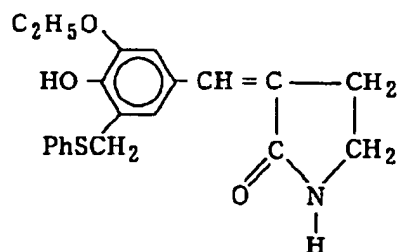
20



30



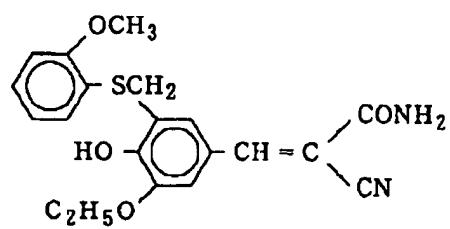
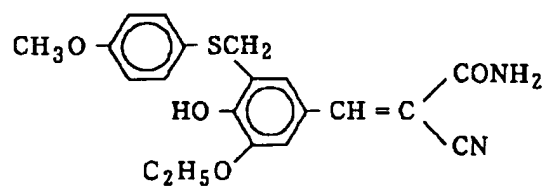
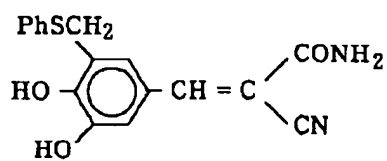
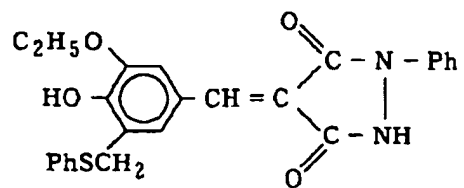
40



50

29

30



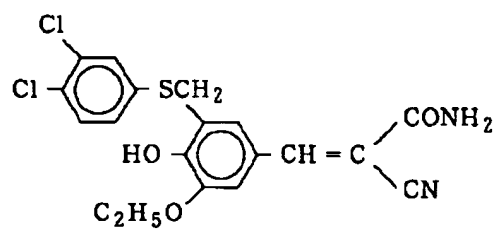
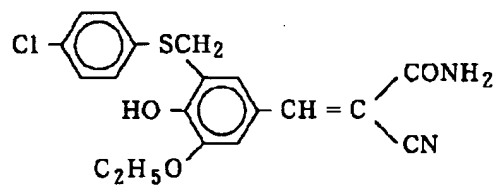
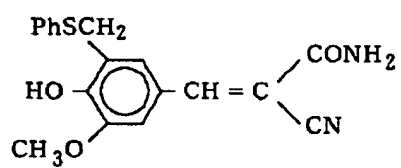
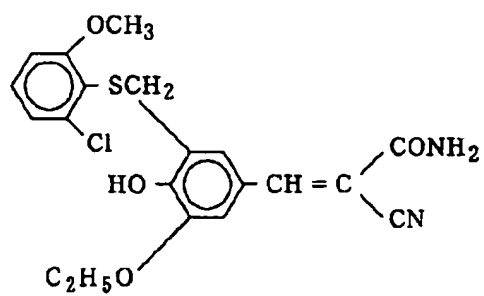
【0119】

【化78】



31

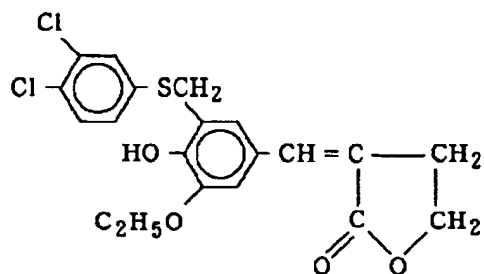
32



【0120】

【化79】

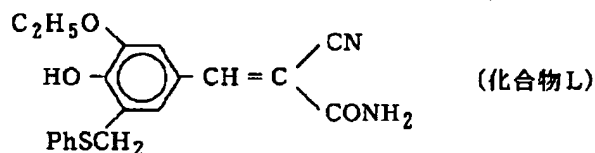
34



\*アミド（化合物L）：

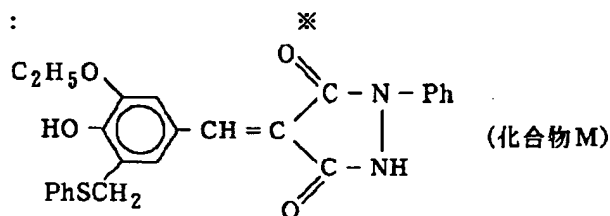
【0 1 2 3】

【化80】



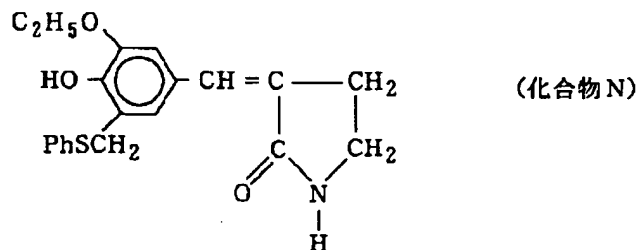
※【0125】

【化8 1】



★【0127】

【化82】



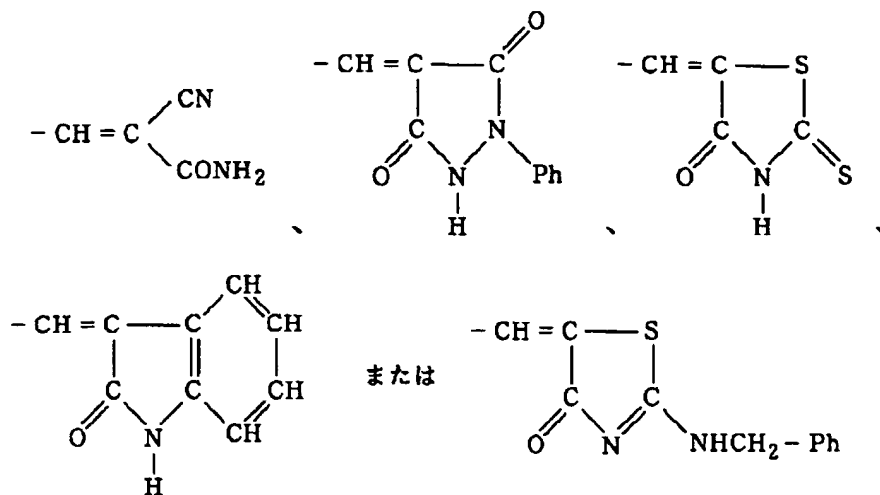
基、 $R^{41}$ 、 $R^{42}$ が共に

**【0 1 3 0】**

【化 8 3】

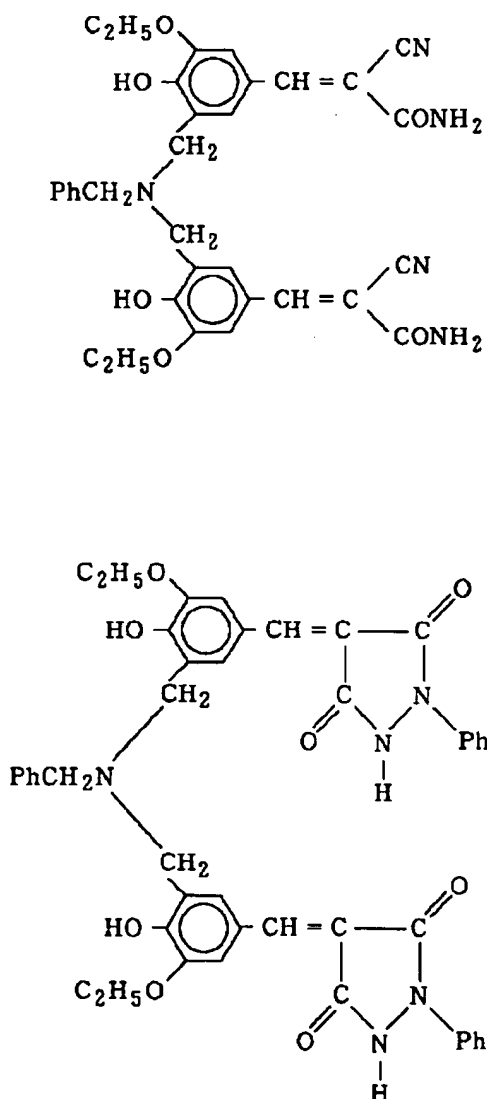
35

36



【0131】であるものが好ましく、具体的には  
【0132】

【化84】

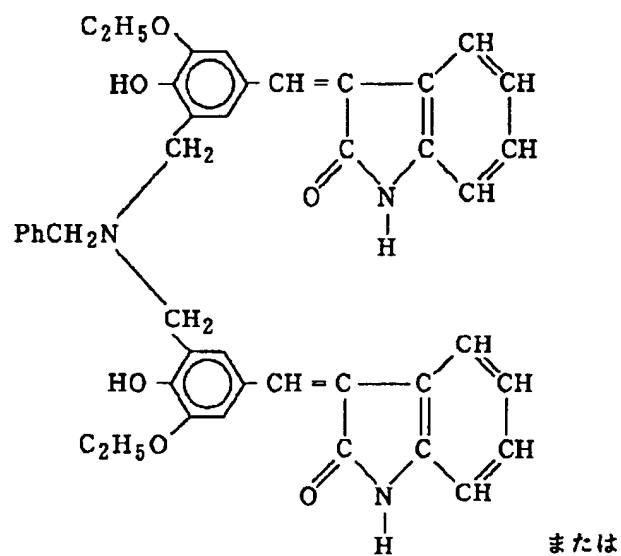
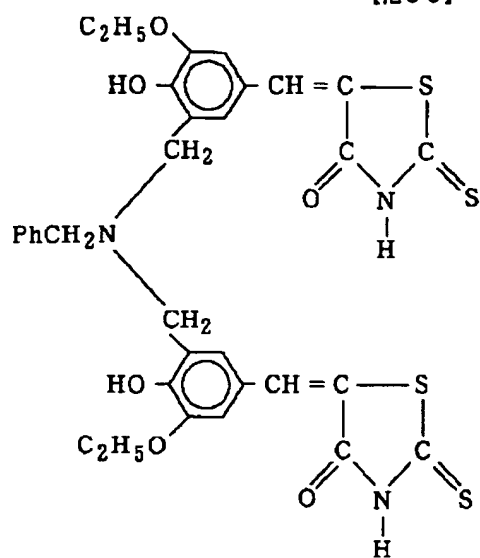


37

38

【0133】

【化85】



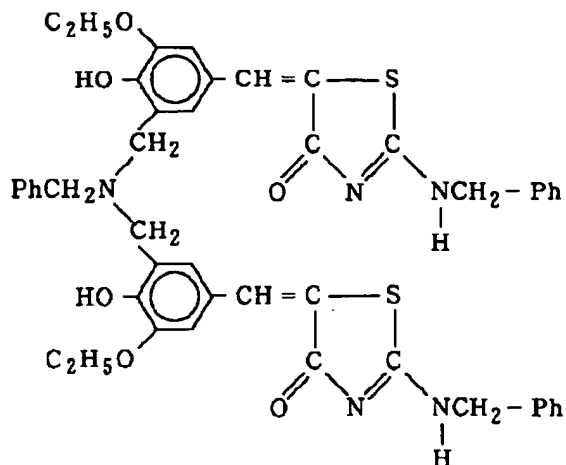
または

【0134】

【化86】

39

40



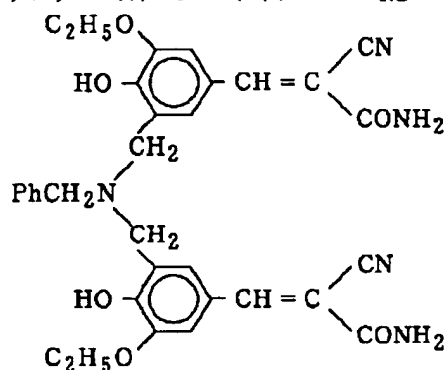
【0135】が好ましい。

\*-2-ヒドロキシベンジル] ベンジルアミン (化合物 O) :

【0136】上記一般式 (X) に包含される化合物のうち、とくに好ましい化合物としては、N,N-ビス [5-(2'-カルバモイル-2'-シアノエチニル) -3- エトキシ\*

【0137】

【化87】



(化合物O)

【0138】N,N-ビス [5-(2'-ベンジルアミノ-4'-

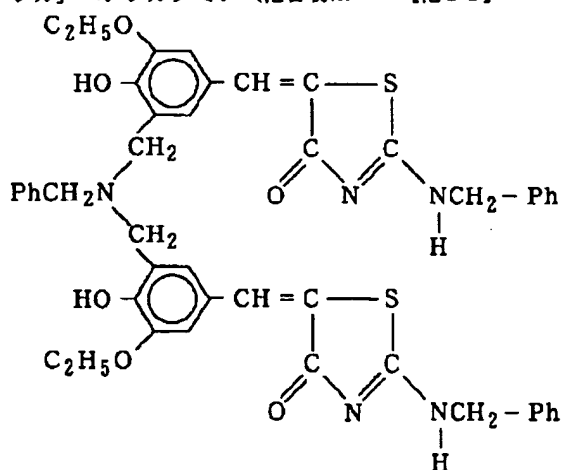
30※P) :

オキソ-1',3'-チアゾリデエンメチール) -3- エトキ

【0139】

シ-2- ヒドロキシベンジル] ベンジルアミン (化合物※

【化88】



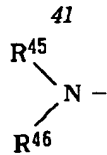
(化合物P)

【0140】などがあげられる。

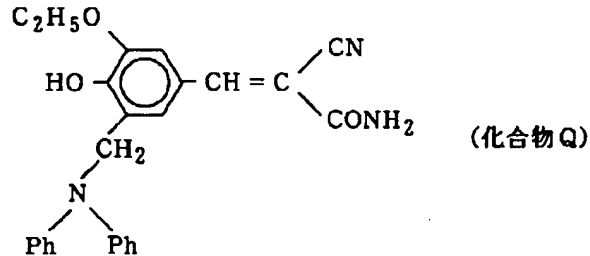
【0142】

【0141】本発明の一般式 (XI) で示される  $\alpha$ -シアノケイ皮酸アミド誘導体においては、 $R^{43}$  が水素原子または  $C_1 \sim C_3$  のアルキル基、 $R^{44}$  が

【化89】



【0143】(R<sup>45</sup>、R<sup>46</sup>は前記と同じ)で示される基であるものが好ましい。



【0146】などがあげられる。

【0147】上記一般式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)および(XI)で示される誘導体の製造法は、それぞれ特開昭62-29570、特開昭62-29579、特開昭62-39522、特開昭62-39523、特開昭62-39558、特開昭62-39564、特開昭62-42923、特開昭62-42925、特開昭62-111962、特開昭63-141955、特開昭63-222153に記載されている。

【0148】本発明に使用する前記有効成分は、治療を必要とする患者(動物およびヒト)に対し、毒性を示さない用量であれば、任意の用量を投与しうるが、望ましくは、10~1000mg/kgの用量範囲で、一般に数回に分けて、したがって一日当たり20~4000mg/kgの全日用量で投与することができる。用量は、病気の重さ、患者の体重および当業者が認める他の因子によって変化させることができる。

【0149】本発明の抗腫瘍剤は、固体制剤または液体剤として調製され、経口または非経口で投与される。経口投与用固体制剤は、粉末剤、顆粒剤、錠剤、丸剤、カプセル剤など、非経口および経口投与用液体剤は、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、アルコール溶液剤、油性溶液剤などの形態で使用することができる。

【0150】医薬用固体担体としては、乳糖、デンプン、シュクロース、マンニト、ソルビット、デキストリン、セルロース、炭酸カルシウムなどがあり、必要に応じて適当な滑沢剤、結合剤などの補助剤を添加することができる。医薬用液体担体としては、水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、植物油、油状エステルなどの常用溶媒があり、必要に応じて適当な湿潤剤、懸濁剤、乳化剤、甘味料、香料、保存剤などの補助剤を添加することができる。

【0151】本発明の抗腫瘍剤は、後述のヌードマウス移植ヒト腫瘍およびヒト腫瘍由来細胞に対する試験結果から明らかなように、各種腫瘍細胞に対しすぐれた増殖

\*【0144】上記一般式(XI)に包含される化合物のうち、とくに好ましい化合物としては、 $\alpha$ -シアノ-3-ジフェニルアミノ-5-エトキシ-4-ヒドロキシケイ皮酸アミド(化合物Q)：

【0145】

【化90】

抑制効果を示し、しかも毒性は、特開昭62-29570、特開昭62-29579、特開昭62-39522、特開昭62-39523、特開昭62-39558、特開昭62-39564、特開昭62-42923、特開昭62-42925、特開昭62-111962、特開昭63-141955、特開昭63-222153に記載されているようにいずれもきわめて低い。したがって、本発明の化合物は安全で強力な抗腫瘍剤として有用である。

【0152】以下、本発明の抗腫瘍剤の薬理作用とその効果について、実験例をあげて詳細に説明するが、本発明はもとよりかかる実施例のみに限定されるものではない。

#### 【0153】癌細胞増殖抑制作用

##### 実施例1

10% (容量%) 牛胎児血清 (以下FCSと略称する) 含有アルファ・ミニマル・エッセンシャルメディウム (以下アルファ・MEMと略称する。ギブコ・ビー・アール・エル (GIBCO BRL) 社製) 中でセミコンブリュエントに増殖したヒト口腔癌由来癌細胞株MH-85をトリプシン処理後、10% FCS含有アルファ・MEMを用いて、 $1 \times 10^5$  Cell/mlの細胞濃度で懸濁し、懸濁液を96穴のマルチウエルディシュにウエル当り100  $\mu$ lずつ分注した。ついで37℃、5% CO<sub>2</sub> 下で24時間培養したのち、培地を除去し、段階希釈した被験化合物を含有する無血清アルファ・MEM 100  $\mu$ lを加えた。対照のウエルには被験化合物を溶解させた溶媒を添加した。被験化合物として、前記化合物Iおよび、化合物Iの構造類似体でチロシinkinase活性を示さない $\alpha$ -シアノ-4-ヒドロキシケイ皮酸アミド(化合物R) (キャンサーリサーチ (Cancer Research)、第49巻、2374~2378頁、(1989) 参照) を用いた。被験化合物を添加したのち24時間培養し、その後[メチル-<sup>3</sup>H]チミジン ([methyl-<sup>3</sup>H] Tymidine) (アマシャム (Amersham) 社製) を各ウエル当り18.5KBqずつ添加し、さらに4時間培養することにより増殖中の細胞に[<sup>3</sup>H]チミジンを取り込ませた。細胞をCa<sup>++</sup>およびMg<sup>++</sup>フリーのリン酸緩衝液 (以下CMF-PBSと略称する) で洗

浄後、ウェル当り 100  $\mu$ l の0.25%トリブシン/0.02%エチレンジアミン4酢酸二ナトリウム（以下EDTAと略称する）液を加えて37℃、10分間インキュベーションすることにより細胞を懸濁液として回収し、全量を5mlの液体シンチレーターACS-IIを含むバイヤルに入れ、液体シンチレーションカウンターにて細胞に取り込まれた放射活性を測定した。n=6で検討した結果の平\*

表

1

濃 度 ( $\mu$ M)	d p m			
	化 合 物 L		化 合 物 R	
	平 均	S.D.	平 均	S.D.
0	87847	5841	87847	5841
1.6	76473	7653	93146	2901
3.1	70220	9201	90210	4356
6.3	56161	8747	92220	3729
12.5	30056	7044	98676	4245
25	6271	1910	100304	5975
50	1407	221	93277	5991
100	368	51	81110	8244

## 【0155】実施例2

24穴マルチウェルディシュの各ウェルに、ヒト口腔癌由来細胞株HSC-2、ヒト舌癌由来細胞株HSC-3、ヒト乳癌由来細胞株ZR-75-1およびMCF-7、ヒト大腸癌由来細胞株LOVOおよびDLD-1、ヒト肺癌由来細胞株PC-9、ヒト胃癌由来細胞株KATOIII、ヒト子宮内膜癌由来細胞株HEC-1、ヒト子宮頸部癌由来細胞株HeLaS<sub>3</sub>、ヒト膀胱癌由来細胞株EJ-1をそれぞれ $10^5$  cell/mlの濃度で懸濁した細胞懸濁液1mlを加え、37℃、5%CO<sub>2</sub>下、4時間培養し細胞をディシュに接着させたのち、各ウェルに段階希釈した被験化合物を加えた。対照のウェルには被験化合物を溶解させた溶媒を添加した。そののち、[メチル-<sup>3</sup>H]チミジン（[methyl-<sup>3</sup>H] Tymidine）（アマシ

ヤム（Amersham）社製）を各ウェル当り37Bqずつ添加し培養を続けた。16時間後、細胞を各ウェル当り1mlのリン酸緩衝生理食塩水（以下、PBSと略称する）で3回洗浄し、続いて、10%トリクロロ酢酸溶媒 500 $\mu$ lを加えて10分間放置後、不溶性画分を400 $\mu$ lの0.5 N-NaOH溶液を用いて溶解し、氷酢酸を用いて中和後、その30 $\mu$ lをバイヤルに入れ液体シンチレーターACSII 2mlを加え、液体シンチレーションカウンターを用いて放射活性を測定した。n=2で測定し、えられた結果より、各化合物の癌細胞増殖を50%抑制する濃度を求め表2に示した。

## 【0156】

## 【表2】

表 2

化合物	IC <sub>50</sub> (μM)										
	HSC-2 (口腔癌)	HSC-3 (舌癌)	ZR-75-1 (乳癌)	MCF-7 (乳癌)	LOVO (大腸癌)	DLD-1 (大腸癌)	PC-9 (肺癌)	KATOIII (胃癌)	HEC-1 (子宮内膜癌)	HeLaS <sub>3</sub> (子宮頸癌)	EJ-1 (膀胱癌)
A	30	35	20	26	32	45	nt	nt	nt	38	12
B	5.8	6.3	2.5	4.8	16	8.6	9.7	31	4.9	10	4.8
C	10	8.5	5.3	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt	7.6
D	21	15	9.3	8.5	nt	14	19	nt	nt	nt	8.2
E	28	26	19	26	nt	nt	nt	nt	34	nt	31
F	58	62	45	51	nt	nt	nt	nt	nt	nt	65
G	68	72	85	62	nt	nt	nt	nt	nt	nt	85
H	5.6	5.9	2.4	5.1	16	8.0	6.8	38	4.5	8.4	5.0
I	7.0	5.9	5.0	5.0	nt	nt	nt	nt	7.6	nt	7.6
J	52	47	65	54	nt	nt	nt	89	48	63	55
K	62	59	61	42	63	55	49	69	51	57	61
L	31	33	15	6.3	57	28	42	68	39	28	24
M	nt	nt	54	62	nt	nt	nt	nt	45	nt	57
N	2.8	4.0	2.4	3.6	15	6.0	8.6	nt	13	28	24
O	3.6	5.2	3.4	3.1	35	nt	nt	nt	18	nt	8.7
P	5.2	3.8	3.3	2.5	nt	nt	nt	nt	13	nt	15
Q	35	45	20	15	nt	nt	nt	nt	52	nt	42
R	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100

(注) nt: 試験せず (not tested)

【0157】実施例3  
BALB/C-nu/JCLマウスの皮下に移植して50日増殖させたヒト口腔癌MH-85を無菌滴に抽出し、その約5~6mm角(約100mg)を1群5匹のBALB/C-nu/JCLマウス(6週令、雄)の側腹部皮下に移植した。移植24時間後から化合物Lを、1匹当たり200μ

g腹腔に、一日一回21日目まで連続投与し、15日目、30日目、49日目、59日目に腫瘍の長径と短径を測定し、腫瘍サイズ(mm<sup>3</sup>)を算出し、対照群に対する化合物L投与群の腫瘍増殖抑制率を下記の式より求め比較した。

【0158】

【数1】



$$\text{増殖抑制率 (\%)} = \frac{C - T}{C} \times 100$$

T: 投与群の平均腫瘍サイズ (mm<sup>3</sup>)

C: 対照群の平均腫瘍サイズ (mm<sup>3</sup>)

【0159】その結果を、表3に示す。

\*【表3】

【0160】

\*10

表 3

経 時	腫瘍サイズ (mm <sup>3</sup> )		増殖抑制率 (%)
	対 照 群	化合物 L 投与群	
15 日 目	977.2 ± 759.3	366.4 ± 263.6	62.5
30 日 目	3392.7 ± 1695.9	857.8 ± 524.3	74.7
49 日 目	8504.4 ± 2754.9	2482.9 ± 1169.0	67.6
59 日 目	9420.4 ± 2955.7	3866.3 ± 1519.2	59.0

【0161】

な抗腫瘍剤が提供される。

【発明の効果】本発明により、毒性の低い、安全で強力

フロントページの続き

(51)Int. Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/12		8413-4C		
31/16		8413-4C		
31/165		8413-4C		
31/22		8413-4C		
31/27		8413-4C		
31/275		8413-4C		
31/34		7252-4C		
31/365		7252-4C		
31/40		7252-4C		
31/415		7252-4C		
31/505		7252-4C		
31/535		7252-4C		
C 0 7 D 209/34		9283-4C		
231/20		6701-4C		
307/33				
// C 0 7 D 207/38		7019-4C		
233/32		7252-4C		
277/54		7019-4C		

(26)

特開平5-58894

279/16

8314-4C